



Assma Boudanga<sup>1</sup>, Abderrahmane Chahidi<sup>2</sup>, Taoufik Abouelhassan<sup>3</sup>, Khalid Aniba<sup>4</sup>, Ali Akhaddar<sup>5</sup>, Najib Kissani<sup>1,6</sup>

1- Service de neurologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI Marrakech, Maroc.

2-ED 268, DR 178, Université de Sorbonne et Société marocaine de neurophysiologie.

3-Service des soins intensifs et anesthésie de l'hôpital universitaire Mohammed VI Marrakech, Maroc.

4- Service de neurochirurgie du centre hospitalier universitaire Ibn Tofail à Marrakech, Maroc.

5-Service de neurochirurgie à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, Maroc.

6-Laboratoire de neurosciences cliniques et expérimentales. Faculté de Médecine, UCAM, Marrakech.

Email: assmaboudanga@gmail.com

Conflit d'intérêt : Aucun

## Résumé

### Introduction :

L'épilepsie post-traumatique (EPT) est définie par au moins deux crises non provoquées après une lésion traumatique cérébrale (LTC) secondaire très probablement aux accidents de la circulation sur la voie publique (AVP). Son incidence est appréciée de diverses manières et les chiffres rapportés dans la littérature varient de 7 à 57%. Les lésions corticales jouent un rôle dans la genèse des crises épileptiques. Le Maroc fait face à une véritable «guerre de la route» spécialement à Marrakech expliqué par la fréquence élevée des motocyclistes.

**Objectif :** de l'étude est de rapporter l'expérience de CHU Mohammed VI, d'analyser les caractéristiques de l'épilepsie post-traumatique secondaire à un accident de la voie publique (AVP) et comparer les résultats observés à la lumière de la littérature.

**Patients et méthodes :** Les auteurs ont réalisé une étude prospective multicentrique entre le service de Neurologie, Neurochirurgie et de Réanimation du CHU de Marrakech et de l'hôpital militaire Avicenne pour une série de 620 patients qui ont une épilepsie post traumatique s'étalant sur quatre ans de 2015 à 2019. Tous les patients ont bénéficié d'un électroencéphalogramme (EEG) avec sélection des cas d'épilepsie dont l'étiologie retenue était le traumatisme crânien. Les données recueillies ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS.

**Résultat :** L'épilepsie post traumatique est un problème très grave. Dans notre série, elle a touché 55% des traumatisés crâniens sur 4 ans concernant une partie des jeunes actifs à prédominance masculine reflétant la gravité de ses complications et son coût énorme. L'âge moyen des patients était de 30,5 ans (de 17 à 72 ans) avec une prédominance masculine (sex ratio = 7/2). Les crises d'épilepsie étaient principalement focales chez 234 cas. L'examen neurologique était normal dans 82 cas. Par ailleurs, nous avons trouvé de la confusion (182 cas), une paralysie motrice des membres (76 cas), des signes pyramidaux (42 cas) et des lésions multifocales (4 cas). L'EEG a confirmé des anomalies paroxystiques focales dans 204 cas, des crises généralisées dans 216 cas et des crises focales à bilatéralisation secondaire dans 200 cas. La majorité des patients ont bénéficié d'une tomodensitométrie cérébrale (613) et une IRM cérébrale pour 7 cas montrant des contusions hémorragiques (354 cas), une dépression du crâne (57 cas), un hématome frontal (196 cas) et était normal pour 13 cas. Concernant le traitement antiépileptique, 360 patients sont traités par Valproate de sodium. L'évolution est marquée par la stabilisation de la majorité de nos patients (93% soit 582 patients) et persistance des crises épileptiques chez seulement 7% (38 patients).

**Conclusion :** Des EPT dus à des AVP ont été observés dans 55%

de tous les cas de traumatisme crânio-cérébral (TCC) observés dans notre série. La majorité des victimes de cette «guerre de la route» sont des sujets jeunes actifs de prédominance masculine, ce qui explique les conséquences graves dans la région de Marrakech. Malgré les efforts déployés pour réduire le nombre de décès suite aux AVP, la prévention est nécessaire par un diagnostic et un traitement précoce des victimes de TCC afin d'améliorer les soins portés aux patients et de réduire l'évolution péjorative de la maladie.

**Mots clés :** Accident de la voie publique-Epilepsie- Traumatisme craniocérébral.

### Abstract

**Introduction:** Posttraumatic epilepsy (PTE) is defined by at least two unprovoked seizures after traumatic brain injury (TBI) most likely secondary to public road traffic accidents (PTAs). Its incidence is assessed in various ways and the figures reported in the literature vary from 7 to 57%. Cortical lesions play a role in the genesis of epileptic seizures. Morocco is facing a real "road war" especially in Marrakech explained by the high frequency of motorcyclists.

**Objective:** To report the experience of the Mohammed VI University Hospital, to analyze the characteristics of post-traumatic epilepsy secondary to a road traffic accident (MVA) and to compare the results observed in the light of the literature.

**Patients and methods:** The authors conducted a prospective multicenter study between the Department of Neurology, Neurosurgery and Resuscitation of the University Hospital of Marrakech and the Avicenne Military Hospital for a series of 620 patients with post-traumatic epilepsy spread over four years from 2015 to 2019. All patients had an electroencephalogram (EEG) with selection of epilepsy cases whose etiology was selected as head trauma. The collected data were analyzed using SPSS software.

**Result:** Post-traumatic epilepsy is a very serious problem. In our series, it affected 55% of the head trauma patients over 4 years and involved a proportion of young active people, with a predominance of males, reflecting the seriousness of its complications and its enormous cost. The average age of the patients was 30.5 years (from 17 to 72 years) with a male predominance (sex ratio = 7/2). The seizures were mainly focal in 234 cases. The neurological examination was normal in 82 cases. In addition, we found confusion (182 cases), motor paralysis of the limbs (76 cases), pyramidal signs (42 cases) and multifocal lesions (4 cases). EEG confirmed focal paroxysmal abnormalities in 204 cases, generalized seizures in 216 cases, and focal seizures with secondary bilateralization in 200 cases. The majority of patients had a brain CT scan (613) and brain

MRI for 7 cases showing hemorrhagic contusions (354 cases), skull depression (57 cases), frontal hematoma (196 cases) and was normal for 13 cases. Concerning antiepileptic treatment, 360 patients were treated with sodium Valproate. The evolution is marked by the stabilization of the majority of our patients (93% or 582 patients) and persistence of epileptic seizures in only 7% (38 patients).

**Conclusion:** TPEs due to AVP were observed in 55% of all cases of craniocerebral trauma (CCT) observed in our series. The majority of the victims of this “road war” are young, active, predominantly male subjects, which explains the serious consequences in the Marrakech region. Despite efforts to reduce the number of deaths from MVAs, prevention is necessary through early diagnosis and treatment of TBI victims in order to improve patient care and reduce the pejorative evolution of the disease.

**Key words:** Craniocerebral trauma-Epilepsy- Road traffic accident

## Introduction :

Un rapport récent des Centres pour le Contrôle et la Prévention des catastrophes (CDC) estime à 2,8 millions le nombre de décès par traumatisme craniocérébral (TCC), d'hospitalisations et de visites aux urgences aux États-Unis en 2013. Ce nombre comprend 56 000 décès, 282 000 hospitalisations et 2,5 millions Visites aux urgences liées au TCC. Ce dernier a augmenté de plus de 50% entre 2007 et 2013.

Parmi les conséquences potentielles du TCC figurent les convulsions et les crises épileptiques. La latence de la survenue d'une crise après TCC est généralement classée selon trois intervalles: Les crises immédiates surviennent moins de 24 h, les crises précoces surviennent moins d'une semaine, attribuées à des changements physiopathologiques aigus, mais pas nécessairement irréversibles, de la fonction cérébrale (Englander et al., 2003) [20] et les crises tardives surviennent plus d'une semaine et, si elles sont récurrentes, constituent le diagnostic d'épilepsie post-traumatique (EPT) (Lowenstein, 2009) [21]. Le TCC peut entraîner plusieurs altérations potentiellement épileptogènes, notamment des lésions neuronales, axonales et vasculaires, ainsi qu'une hémorragie parenchymateuse et sous-arachnoïdienne. Il initie des cascades de changements moléculaires et cellulaires, y compris l'excitotoxicité, la gliose et la neuroinflammation, ainsi que la toxicité ultérieure causée par les produits de dégradation de l'hémoglobine riche en fer [22-24]. On note qu'il n'y a eu aucune étude d'EPT représentant la population marocaine entière.

Objectif de notre travail:

Analyser les caractéristiques des épilepsies secondaires à un traumatisme cranio-cérébral (TCC) et de comparer nos résultats observés avec les données de la littérature.

Patients et méthodes :

Les auteurs ont réalisé une étude prospective multicentrique étendue sur quatre ans de Mai 2015 au mois de Mai 2019 intéressant 620 patients, avec sélection des cas associant un TC et des crises épileptiques, diagnostiqués et suivis au 3ème niveau soit département de neurologie, de neurochirurgie ou de réanimation de l'hôpital universitaire Mohamed VI de Marrakech ou l'hôpital militaire Avicenne.

Les critères d'inclusion: dossier complet (EEG, scanner cérébral ou IRM cérébrale), patients ayant eu au moins deux crises, une lésion cérébrale post-traumatique de toute gravité et un suivi de plus de 3 ans.

Les critères d'exclusion: Dossiers incomplets, pas de suivi ou

durée inférieure à 3 ans.

Tous nos patients ont bénéficié d'un EEG, scanner encéphalique et parfois une IRM encéphalique pour certains cas.

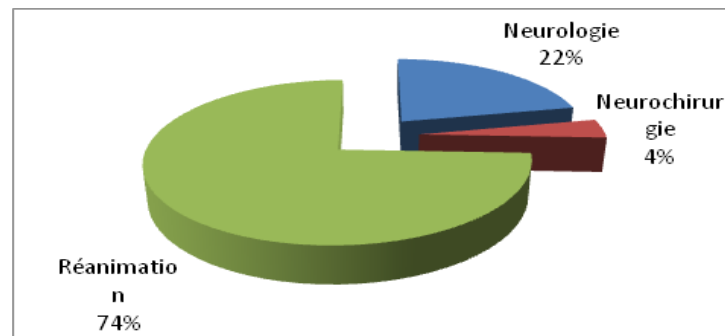
Les paramètres étudiés sont l'âge, le sexe, les antécédents médicaux, les signes cliniques, le type de la crise, les examens paracliniques effectués (électroencéphalogramme, tomodensitométrie encéphalique, imagerie par résonance magnétique encéphalique), le traitement et évolution.

Les données recueillies sont analysées à l'aide du logiciel SPSS et étudié à la lumière de la littérature.

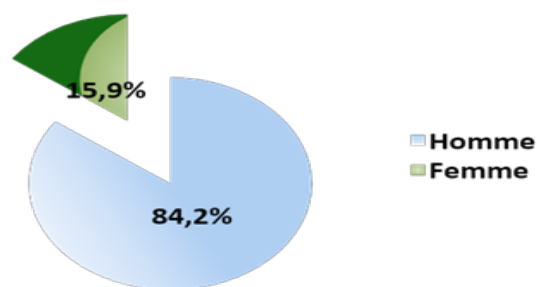
## Résultat

Les auteurs ont recueilli 620 cas: 58% en neurochirurgie entre l'hôpital militaire Avicenne et le centre hospitalier universitaire (CHU) Mohammed VI, 17% en neurologie et 3% en réanimation du CHU Mohammed VI (**Fig.1**), à prédominance masculine avec un sexe ratio H / F à 7/2. (**Fig.2**)

L'âge médian était de 30.5 ans avec des extrêmes 17-82.

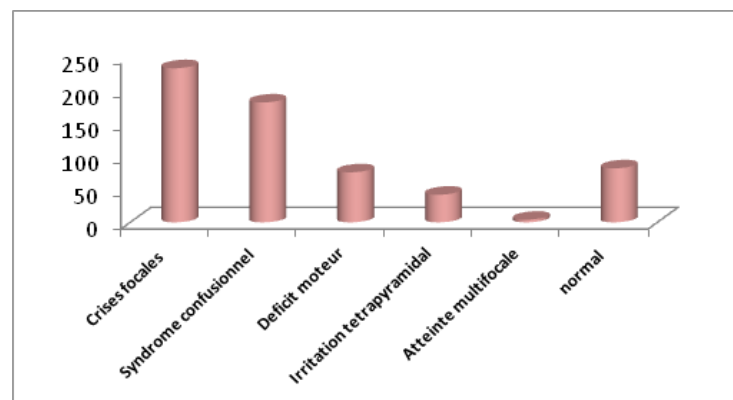


**Figure1:** répartition des patients selon les services



**Figure2:** répartition des patients selon le sexe

A la lumière de l'examen neurologique, les auteurs notent la présence des crises focales avec ou sans bilatéralisation secondaire dans 234 cas, Il y a eu un syndrome confusionnel chez 182 cas, 76 patients ont présenté un déficit moteur persistant, 42 patients souffraient d'une irritation tétrapyrémidale, une atteinte multifocale est détectée chez 04 cas et un examen normal chez les 82 cas qui restent. (**Fig.3**). Selon ce polymorphisme clinique, on note un tableau de traumatisme grave pour 52 patients.

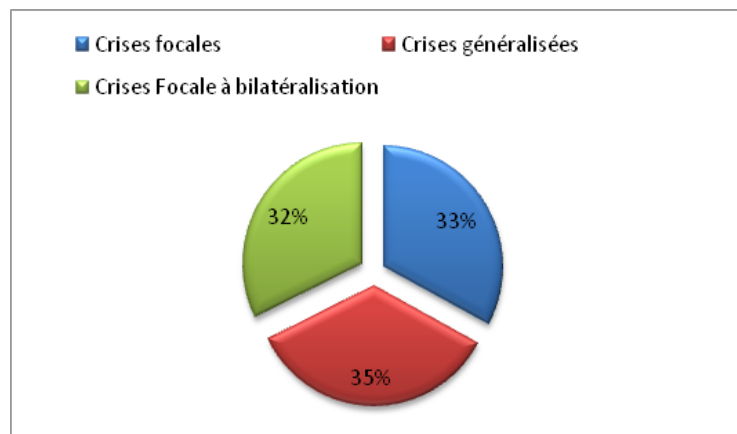


**Figure3:** les différents tableaux Cliniques de notre série.

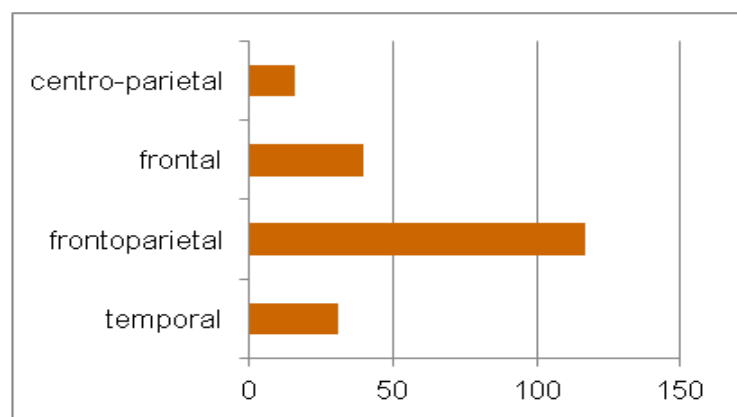
L'EEG a objectivé des crises focales dans 204 cas soit 33% dont temporal pour 31 patients, fronto-pariétal pour 117 patients, frontal pour 40 patients et centro pariétal pour 16 patients, des crises généralisées d'emblées pour 216 cas soit 35% et 200 patients soit 32% ont présenté des crises focales à bilatéralisation secondaire. (Image. 1 et Fig.4-5)



**Image. 1:** EEG d'un cas d'EPT montrant des anomalies paroxystiques focales temporal gauche.

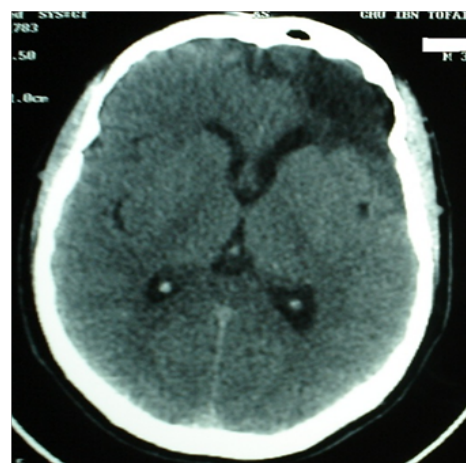


**Figure 4:** la répartition des patients selon le type des crises.

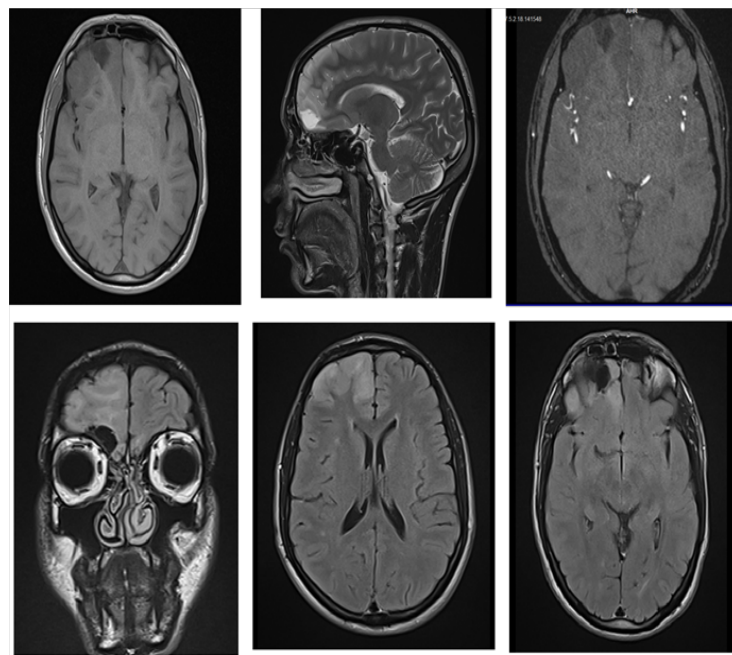


**Figure 5:** Répartition des patients selon la topographie d'anomalie focale sur l'EEG.

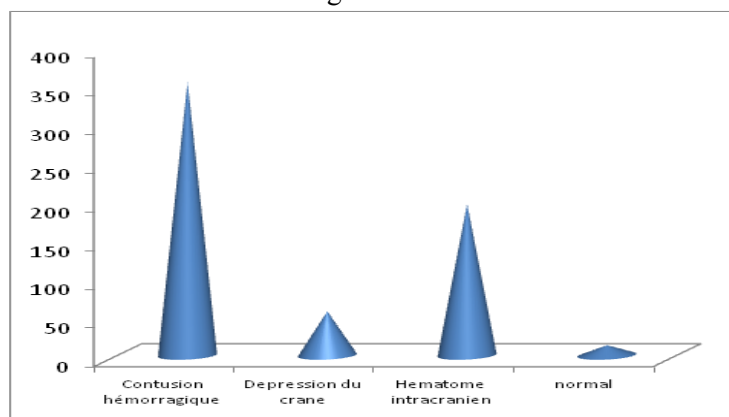
La majorité des patients ont bénéficié d'une tomодensitométrie encéphalique (613) et une indication de l'IRM encéphalique est faite pour sept cas vu la gravité de leur état. Pour les différents patients, l'imagerie encéphalique a montré 354 contusions hémorragiques, 57 dépression du crâne, 196 hématome frontal et était normal pour 13 cas. (Image 2,3) et Fig. 6



**Image. 2:** Scanner cérébral d'un cas d'EPT montrant une image hypodense frontale séquellaire d'un hématome intracranien.



**Image.3:** L'IRM encéphalique d'un patient a objectivé une lésion du lobe frontal en hyposignal T1, T1 injecté et hypersignal T2.

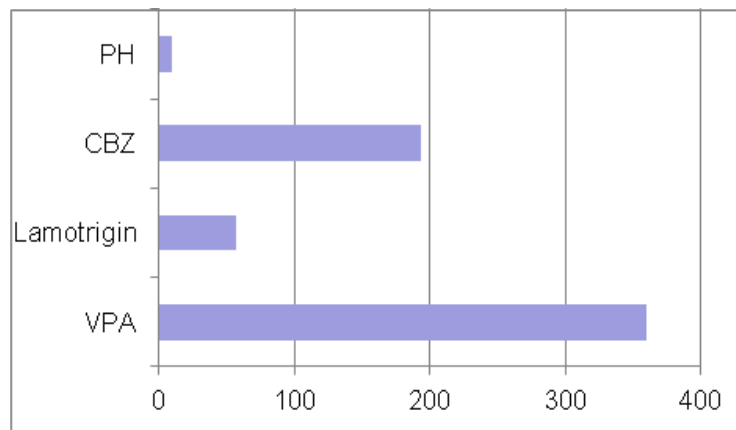


**Figure 6:** Répartition des patients en fonction des lésions cérébrales.

La décision thérapeutique était de mettre 360 patients sous Valproate de sodium (VPA), 57 patients ont reçu de Lamotrigine surtout pour les femmes en âge de procréer, indication de Carbamazépine (CBZ) est faite pour 193 patients et phénobarbital (PH) pour seulement 10 patients. (Figure 7)



L'évolution a été favorable pour 93% des patients soit 582 cas, et seulement 7% des patients, soit 38 cas, ayant encore des crises partielles épileptiques expliqué par la gravité du traumatisme.



**Figure7** : répartition des patients selon le traitement indiqué.

### Discussion:

Dans le monde entier, il y a environ 135 décès et entre 2283 et 5704 blessures par heure.

L'EPT est une entité bien connue. Elle est caractérisée par des crises récurrentes à la suite d'un TC quelque soit sa gravité. Selon la chronologie, l'EPT est classée en 3 formes : des crises immédiates surviennent dans moins de 24 h, des crises précoces surviennent en moins d'une semaine, attribuées à des changements physiopathologiques aigus, mais pas nécessairement irréversibles, de la fonction cérébrale (Englander et al, 2003) [20] et des crises tardives surviennent en plus d'une semaine et, si elles sont récurrentes, constituent le diagnostic d'EPT selon Lowenstein, 2009 [21].

L'accident de la voie public reste la cause la plus fréquente d'EPT en représentant un problème majeur de la santé dans les pays développés comme le Maroc notamment dans notre ville de Marrakech où 3000 décès et près de 62222 blessés par an sont comptabilisés et expliqués par la fréquence élevée des motocyclistes. [16]

Un motocycliste est 34 fois plus exposé à la mort et 8 fois d'être blessé qu'un conducteur de voiture dans un accident de la circulation [18-19]. L'incidence des EPT dans notre série est similaire à celle des pays africains qui sont moins développés que le Maroc l'exemple de 62% en Tanzanie [13].

La physiopathologie des EPT est engendrée par trois hypothèses: Rôle des lésions graves qui explique la gliosclérose ; la toxicité des éléments de dégradation hémorragique comme le fer et les modifications de l'excitabilité (excitation ou inhibition). [8, 15]

Les facteurs de risque d'EPT qui sont retrouvés dans la littérature selon l'étude de Angeleri et al, 1999 [2] sont les suivants:

- Lésions encéphaliques notamment fracture du crâne.
- Lésion cérébrale ou péri-cérébrale par exemple l'hématome intracrânien.
- Infection cérébro-méningée
- Saisies précoces: 25% de risque de développer des crises épileptiques post-traumatiques.
- Age > 68 ans

Selon les enquêtes paracliniques, l'intérêt de la réalisation d'un EEG est de confirmer l'existence d'anomalies épileptiques dont un EEG normal n'élimine pas le diagnostic. La mise en évidence d'une anomalie focale et/ou généralisée était compatible à nos résultats avec un EEG précoce qui peut être normal même en EPT authentique. [3, 4, 9]

Les différentes séries qui sont trouvées dans notre recherche bibliographique ont bénéficié également d'une imagerie qui a objectivé des lésions en corrélation avec l'EEG et aussi des lésions objectives et transitoires de la substance blanche dans la période initiale (8 jours), permet aussi d'éliminer d'autres causes secondaires (tumeur, dysplasie ...) et de rechercher des complications locales et toute aggravation de l'EPT. [6, 9, 12]

Certains auteurs ont proposé un traitement préventif précoce avant l'apparition des signes cliniques à base d'antiépileptique Phénytoïne, carbamazépine, Valproate de sodium, phénobarbital ou lamotrigine en cas de coma prolongé, de la présence d'une lésion cranio-cérébrale (contusion hémorragique) ou en cas d'anomalies épileptiques à l'EEG mais aucune preuve d'efficacité réelle n'a été rapportée sauf en cas de crises précoces ; [1, 11, 14] Résultat renforcé par l'étude de Chang et al qui ont conclu que la prophylaxie par la phénytoïne réduit le risque de crises précoces, mais la prophylaxie par les antiépileptiques n'est pas efficace pour les crises tardives. [28]

Les auteurs ont regroupé les études sans fournir suffisamment d'informations pour juger si cela était approprié.

Candy N et al ont montré que le lévétiracétam est l'antiépileptique le plus couramment prescrit. Ils n'ont pas objectivé de différence statistiquement significative entre le taux de crises post-traumatiques précoces chez les patients atteints de TCC avec ou sans traitement prophylactique. [25] Ceci est en accord avec d'autres études contemporaines, et par conséquent, l'administration de routine de traitement antiépileptique prophylactique doit être réexaminée par des études ultérieures. D'autre part, Gul N et al ont conclu qu'il faut démarrer les antiépileptiques comme le phénytoïne dans les 12 heures pour la prophylaxie des crises suite à une expérience de 163 patients avec un total de 26 (16%) patients qui ont eu des crises post-traumatiques précoces. Ils ont noté une réduction de plus de 50% de risque de crise EPT en cas de démarrage d'antiépileptique type Phénytoïne avant 12H post traumatique. La différence étant statistiquement significative (valeur de p 0,018). [26]

Méta analyse de Wat R et al a conclu que Seules des preuves modestes suggéraient l'efficacité des antiépileptiques comme prophylaxie des crises post-traumatiques précoces. La phénytoïne était le médicament le plus étudié; d'autres études prospectives sont nécessaires pour évaluer l'efficacité d'autres AED. [27]

L'évolution des séries a noté que l'amélioration est une règle générale avec la disparition totale des crises dans 50% des cas après 5 ans de traitement. La prévalence d'handicap causé par les crises et les troubles neuropsychiatriques peut atteindre respectivement 60% et 26% des cas de l'EPT selon les études. [5, 7]

A la lumière de notre étude et celles des experts, la question qui se pose c'est quand il faut traiter les patients victimes d'un TCC : Avant la première crise en cas de présence des facteurs de risque ? Si EEG initial est pathologique ou Selon la gravité du traumatisme cranio-cérébrale ? Et encore d'autres questions qui méritent une réflexion et de développer d'autres travaux plus détaillés.

### Conclusion :

La probabilité de développer une EPT a augmenté au cours de la période d'étude, le risque augmentait considérablement avec l'âge, les crises précoces et la gravité du TCC. La plupart des individus n'ont pas reçu d'antiépileptique précocement après TCC. Il n'y avait aucune preuve suggérant que l'instauration des antiépileptiques préventifs aidait à prévenir l'apparition

des crises. Cependant, d'autres études pourraient être nécessaires pour tester l'efficacité du traitement précoce dans la prévention de l'EPT.

Par ailleurs, l'EPT reste un problème grave dans notre contexte à raison des AVP qui représentent la cause principale ce qui explique l'intérêt de renforcer les efforts visant à réduire les accidents de la route. Il reste beaucoup à faire pour prévenir et traiter rapidement les victimes.

Recommandations :

Démarrer les antiépileptiques préventifs précocement surtout pour les traumatismes modérés à sévères.

Reconsidérer le code de la route, surtout pour les motocyclistes pour éviter les AVPs : (Exemple : exiger un permis de conduite pour tous les types des motos ; exiger des amendes ; mettre le casque de sécurité ; ext)

## References:

- 1-A. Agrawal, J. Timothy, L. Pandit, M. Manju. Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006; 108(5):433-9.
- 2-F. Angeleri, J. Majkowski, G. Cacchiò, A. Sobieszek, S. D'Acunto, R. Gesuita, et al. Posttraumatic epilepsy risk factors: one-year prospective study after head injury. *Epilepsia.* 1999;40(9):1222-30.
- 3-J.F. Annegers, W. A. Hauser, S.P. Coan, W.A. Rocca. A POPULATION-BASED STUDY OF SEIZURES AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURIES. *N Engl J Med* 1998; 338:20-4.
- 4-J.F. Annegers, J. D. Grabow, R. V. Groover, E. R. Laws, L. R. Elveback and L. T. Kurland. Seizures after head trauma: A population study. *Neurology* 1980;30:683-9.
- 5-R.E. Appleton and C. Demellweek. Post-traumatic epilepsy in children requiring inpatient rehabilitation following head injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002;72:669-72.
- 6-P. Carvajal, C. Almárcegui, M.J. Pablo, P. Peralta, M. Bernal, J.R. Valdizán. Post traumatic partial seizures. *Rev Neurol.* 2001; 33(8):737-9.
- 7-A.K. Dasgupta. Post-traumatic epilepsy: its complications and impact on occupational rehabilitation: an epidemiological study from India. *Occup. Med.* 1998, 48, 8:487-95.
- 8-P. de la Peña, J. Porta-Etessam. Post-traumatic epilepsy. *Rev Neurol.* 1998; 26(150):256-61.
- 9-R. Diaz-Arrastia, M.A. Agostini, A.B. Frol, B. Mickey, J. Fleckenstein, E. Bigio, P.C. Van Ness. Neurophysiologic and Neuroradiologic Features of Intractable Epilepsy After Traumatic Brain Injury in Adults. *Arch Neurol.* 2000;57:1611-6.
- 10-S. Dupont. Épilepsies partielles symptomatiques. *EMC-Neurologie* 1 (2004):345-56.
- 11-E.A. Hunt. Phenytoin in traumatic brain injury. *Arch. Dis. Child.* 2002; 86:62-63.
- 12-R. Kumar, R.K. Gupta, M. Husain, D.K. Vatsal, S. Chawla, R. Kishore, S. Rathore, and S. Pradhan. Magnetization Transfer MR Imaging in Patients with Posttraumatic Epilepsy. *Am J Neuroradiol* 2003, 23:218-224.
- 13-W.B. Matuja. Epilepsy following non-missile head injury among African people in Dar es Salaam: a retrospective clinical analysis study. *Afr J Med Med Sci.* 1990; 19(2):89-92.
- 14-N.R. Temkin, M.M. Haglund, H.R. Winn. Causes, prevention, and treatment of post-traumatic epilepsy. *New Horiz.* 1995;3(3):518-22.
- 15-O. Tomkins, I. Shelef, I. Kaizerman, A. Eliushin, Z. Afawi, A. Misk, M. Gidon, A. Cohen, D. Zumsteg and A. Friedman. Bloodbrain barrier disruption in post-traumatic epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008;79:774-7.
- 16-S. Madougou , P.S. Chigblo , A.S. Tchomtchoua , E. Law-

son , L. Yetognon , A. Hans-Moevi Akue Incidence and impact of road traffic accidents among motorcycle taxi drivers in a tropical country *Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique* 102 (2016) 211-214

17-Peden M, Scurfield R, Sleet D, Mohan D, Hyder AA, Jarawan E, et al. World report on road traffic injury prevention. Geneva: World Health Organization; 2004 [244p.]

18-Wells S, Mullin B, Norton R. Motorcycle rider conspicuity and crash related injury: case-control study. *BMJ* 2004; 328:857.

19-National Highway Traffic Safety Administration. Traffic safety facts 2005: a compilation of motor vehicle crash data from the fatality analysis reporting system and the general estimates system. Washington, DC: NHTSA; 2005http.

20-Jeffrey Englander, MD, Tamara Bushnik, PhD, Thao T. Duong, MD, David X. Cifu, MD, Ross Zafonte, DO, Jerry Wright, BA, Richard Hughes, MD, William Bergman, MD. Analyzing Risk Factors for Late Posttraumatic Seizures: A Prospective, Multicenter Investigation. *Arch Phys Med Rehabil* . Octobre 2003 ; 84 (10): 1441-8.

21-Daniel H. Lowenstein. Epilepsy after head injury: An overview. *Epilepsia*, 50(Suppl. 2): 4-9, 2009 doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.02004.x

22-Glushakov AV, Arias RA, Tolosano E, Doré S. Age-Dependent Effects of Haptoglobin Deletion in Neurobehavioral and Anatomical Outcomes Following Traumatic Brain Injury. *Front Mol Biosci.* 2016 Jul 19;3:34. doi: 10.3389/fmolb.2016.00034. eCollection 2016.

23-McNamara JO, Huang YZ, Leonard AS. Molecular signaling mechanisms underlying epileptogenesis. *Sci STKE.* 2006 Oct 10;2006(356):re12. Review.

24-Bolkvadze T, Puhakka N, Pitkänen A. Epileptogenesis after traumatic brain injury in Plaur-deficient mice. *Comportement de l'épilepsie.* 2016 juil; 60: 187-196. doi: 10.1016 /j.yebeh.2016 .04.038. En ligne du 19 mai 2016.

25-Candy N, Tsimiklis C, Poonnoose S, Trivedi R. The use of antiepileptic medication in early post traumatic seizure prophylaxis at a single institution. *J Clin Neurosci* . 2019 nov; 69: 198-205. doi: 10.1016 /j.jocn.2019.07.066. En ligne du 23 août 2019.

26-Gul N, Khan SA, Khattak HA, Muhammad G, Khan AA, Khan I, Aurangzeb A. Efficacy Of Phenytoin In Prevention Of Early Posttraumatic Seizures. *J Ayub Med Coll Abbottabad* . 2019 avril-juin; 31 (2): 237-241.

27-Wat R, Mammi M, Paredes J, Haines J, Alasmari M, Liew A, Lu VM, Arnaout O, Smith TR, Gormley WB, Aglio LS, Mekary RA, Zaidi H. The Effectiveness of Antiepileptic Medications as Prophylaxis of Early Seizure in Patients with Traumatic Brain Injury Compared with Placebo or No Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* . 2019 Feb; 122: 433-440. doi: 10.1016 /j.wneu.2018.11.076. En ligne du 20 nov.2018.

28-Chang B S, Lowenstein D H. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology *Neurology* 2003; 60(1): 10-16.